



**BEST AVAILABLE COPY**

decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平2-149577

⑬ Int. Cl.<sup>3</sup>C 07 D 311/72  
// A 61 K 31/355

識別記号

1 0 2  
ADL

庁内整理番号

7375-4C  
7475-4C

⑭ 公開 平成2年(1990)6月8日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全6頁)

⑮ 発明の名称 トコフェロール アミノアルキルカルボン酸エステルおよびその塩

⑯ 特 願 昭63-303049

⑰ 出 願 昭63(1988)11月30日

⑱ 発 明 者 高 田 二 郎 福岡県福岡市西区域の原団地1番302号

⑲ 発 明 者 加 留 部 善 晴 福岡県福岡市城南区梅林1丁目6番20号

⑳ 出 願 人 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号

㉑ 代 理 人 弁理士 古 谷 馨

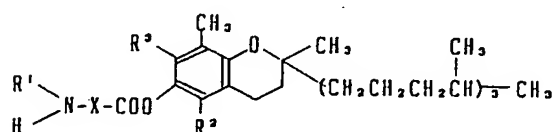
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

トコフェロール アミノアルキルカルボン酸エステルおよびその塩

## 2. 特許請求の範囲

## 1 一般式



(式中、R<sup>1</sup>は水素原子または低級アルキル基を意味し、R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>は水素原子またはメチル基を意味する。Xは炭素数1~7の直鎖、分岐または環状のアルキル基から誘導されたアルキレン基を意味する。)

で表されるトコフェロール アミノアルキルカルボン酸エステルおよびそのハロゲン化水素酸塩。

## 3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、医薬品として優れた作用を有するトコフェロール アミノアルキルカルボン酸エステルおよびそのハロゲン化水素酸塩に関する。  
〔従来の技術および技術的課題〕

トコフェロール製剤としては、酸化に安定な酢酸エステルや、ニコチン酸エステルなどのトコフェロールエステル類が医療用として用いられている。これらのエステル類は遊離型トコフェロールと同様に水に不溶性の油状または固形状の化合物である。

従って、トコフェロールまたはそのエステルの水溶性製剤の調製には、大量の非イオン性界面活性剤の添加による可溶化の方法が通常用いられている。しかし、大量の界面活性剤の使用は、ショックまたは溶血性などの好ましくない問題があり、注射剤、点眼剤としては適さない。

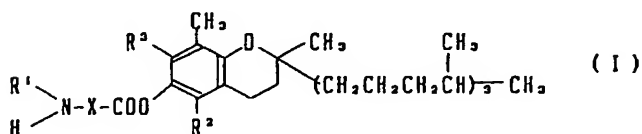
そこで、比較的高い水溶性を有し、生体内で、容易に加水分解され遊離のトコフェロールを生成するようなビタミンE誘導体が求められている。

従来、トコフェロールのアミノアルキルカルボン酸エステルとしては、例えばトコフェロールのアミノ酸エステルが知られている（特開昭 58-203982）。しかしながら、これらの化合物は、室温で油状あるいはワックス状であり、前述の見地から、医薬としての注射剤の目的にはあわない。

#### 〔発明の構成および効果〕

そこで、本発明者等は、このような条件を満足するトコフェロール誘導体の開発を目的として、長年にわたり種々探索研究を重ねた結果、ようやく上記の目的を満足する新規なトコフェロール誘導体を見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、次の一般式（I）で表されるトコフェロール アミノアルキルカルボン酸エステルまたはそのハロゲン化水素酸塩に係るものである。



環状のアルキル基から誘導されたアルキレン基とは、具体的には、例えば式 で表される基、式 で表される基などのほか、

式 で表される基などのシクロアルキル基から誘導されるアルキレン基をも包含する。好ましいアルキレン基を挙げれば、炭素数 2～5 の直鎖状のアルキル基から誘導されるアルキレン基を挙げることができる。特に R<sup>1</sup> が水素原子である場合、炭素数 3～7、更に好ましくは炭素数 3～5 の直鎖のアルキレン基が最も好ましい。

ハロゲン化水素酸塩として、好ましいものを挙げれば、HCl 塩、HBr 塩などを挙げることができる。

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> についてはいずれもメチル基である場合、即ち α-トコフェロール誘導体が最も好ましい。

従って、最も好ましい化合物群としては、R<sup>2</sup>,

（式中、R<sup>1</sup> は水素原子または低級アルキル基を意味し、R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> は水素原子またはメチル基を意味する。X は炭素数 1～7 の直鎖、分岐または環状のアルキル基から誘導されたアルキレン基を意味する。）

一般式（I）における R<sup>1</sup> の定義にみられる低級アルキル基とは、炭素数 1～6 の直鎖若しくは分枝状のアルキル基、例えばメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、イソプロピル、イソブチル、1-メチルプロピル、tert-ブチル、n-ペンチル、1-エチルプロピル、イソアミル、n-ヘキシルなどを挙げることができるが、最も好ましいものは、メチル基、エチル基である。

X は炭素数 1～7 の直鎖、分岐または環状のアルキル基から誘導されたアルキレン基を意味する。分岐状のアルキル基から誘導されたアルキレン基とは、例えば、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、1-エチルプロピルなどから誘導されたアルキレン基をいう。

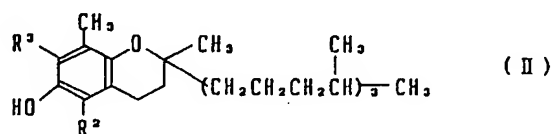
R<sup>2</sup> がいずれもメチル基であり、R<sup>1</sup> が水素原子、メチル又はエチル基であり、かつ X が炭素数 1～7 の直鎖、分岐又は環状のアルキル基から誘導されたアルキレン基の場合である。

上記の場合、R<sup>1</sup> が水素原子である場合は、X は炭素数 3～7、更に好ましくは炭素数 3～5 の直鎖のアルキレン基の場合が最も好ましい。

一般式（I）で表されるトコフェロール誘導体は、クロマノール環の 2 位に不整炭素を有するので、d, dl 体などの立体異性体が存在するが、本発明は、これらの異性体の何れをも含むことはいうまでもない。

本発明化合物の製造方法は種々考えられるが、代表的な方法を述べれば以下の通りである。

#### 製造方法



（式中、R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> は前記の意味を有する）



(式中、R'および Xは前記の意味を有する)



すなわち、一般式（Ⅱ）で表されるトコフェロール類と、一般式（Ⅲ）で表されるアミノアルキルカルボン酸、若しくはその反応性酸誘導体、またはこれらのハロゲン化水素酸塩のいずれかと常法によりエステル化反応を行うことにより、容易に本発明の目的物質（Ⅰ）を得ることができる。

常法に従うが、遊離アミノアルキルカルボン酸を用いて直接、エステル化を行う際は、通常ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、N,N'-ジサクシニミドオギザレート(DSO)などの活性エステル化試薬の存在下に反応を行うことが好ましい結果を与える。この際溶媒としては、

成する。

また、ハロゲン化水素酸塩は、結晶性の粉末であり、製剤技術上取り扱いが容易且つ簡便であり、比較的高い水溶性を有する。

本発明によって得られるトコフェロール アミノアルキルカルボン酸エステルまたはそのハロゲン化水素酸塩は、それ自体上記の如く有用性の高いトコフェロール誘導体であり、医薬品として価値が高いが、更にこれらの化合物を出発物質として、胆汁酸塩を製造することが可能である。

胆汁酸塩とは、具体的には、例えばタウロコール酸、グリココール酸、コール酸、タウロデオキシコール酸、グリコデオキシコール酸、デオキシコール酸、タウロケノデオキシコール酸、グリコケノデオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸の塩をいい、次の化学構造式で示される。

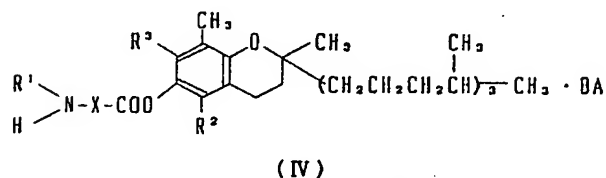
ペリジンが最も好ましい。

また、反応性酸誘導体を用いる方法においては、酸ハロゲン酸、とりわけ酸クロライドを用いる方法が好ましい結果を与える。

式(Ⅲ)で表されるアミノアルキルカルボン酸は、必要により例えば N-tert-ブトキシカルボニル(BOC)基、ベンジルオキシカルボニル(Z)基または2-ニトロベンゼンスルホニル基などでアミノ基を保護したアミノアルキルカルボン酸を用い、反応終了後、脱保護基化することが好ましい。

なお、トコフェロール アミノアルキルカルボン酸エステルのハロゲン化水素酸塩を製造する場合は、一旦エステル体を製造し、その後、常法によりハロゲン化水素酸塩としてもよいし、あらかじめ、出発物質として一般式(Ⅲ)で表されるアミノアルキルカルボン酸のハロゲン化水素酸塩を用いてもよい。

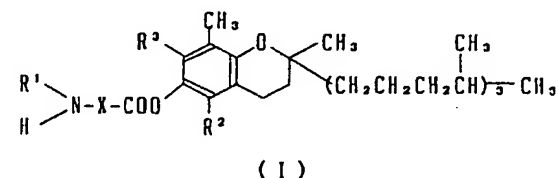
本発明で得られた目的物質は、生体内で容易に加水分解され、遊離型のトコフェロールを生



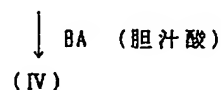
(式中、 $R^1, R^2, R^3$ および  $X$ は前記の意味を有し、  
BAは胆汁酸を意味する。)

具体的に胆汁酸塩（Ⅳ）を製造する方法を述べれば以下の通りである。

## 製 造 方 法 1



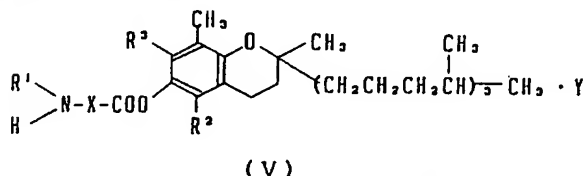
(式中、 $R^1, R^2, R^3$  および  $X$  は前記の意味を有する)



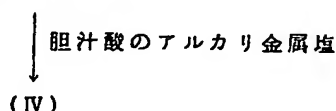
すなわち、一般式 (I) で表されるトコフェ  
ロール アミノアルキルカルボン酸エステルと

胆汁酸を反応させて胆汁酸塩 (IV) を得る。本方法は、常法によるが、例えばメタノール、エタノール、プロパノールなどの低級アルコール系の溶媒を用いて反応を行い、反応終了後、溶媒を減圧下で留去して目的物質を得ることができる。

#### 製造方法 2



(式中、 $R^1, R^2, R^3$  および  $X$  は前記の意味を有し、 $Y$  はハロゲン化水素を意味する)



すなわち、本方法は、一般式 (V) で表されるトコフェロール アミノアルキルカルボン酸エステルのハロゲン化水素酸塩と、胆汁酸のアルカリ金属塩を反応させて、胆汁酸塩 (IV) を得る。本方法は、常法によるが、例えばメタノール、エタノール、プロパノールなどの低級アルコール系溶媒中で反応を行い、反応終了後脱塩し、次いで溶媒を留去して目的物質を得ることができる。

ハロゲン化水素は、具体的には、 $HCl$ 、 $HBr$  を意味する。

胆汁酸のアルカリ金属塩は胆汁酸のナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩などを挙げる

ことができるが、ナトリウム塩が最も好ましい。具体的には、タウロコール酸ナトリウム、グリココール酸ナトリウム、コール酸ナトリウム、タウロデオキシコール酸ナトリウム、グリコデオキシコール酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、タウロケノデオキシコール酸ナトリウム、グリコケノデオキシコール酸ナトリウム、ウルソデオキシコール酸ナトリウムなどを挙げる

この胆汁酸塩 (IV) は、水に易溶で、100mM

以上の溶液調製が可能であり、溶血性が極めて低いという特徴を有しており、トコフェロール誘導体としては極めて価値が高い。

本発明化合物を主剤として注射剤、点滴剤、点眼剤、シロップ剤などを調製する場合、常法により必要ならば pH 調整剤、緩衝剤、などを添加し、常法により非経口製剤とし、1日1～数回投与する。

#### (実施例)

次に本発明の実施例を掲げるが、本発明がこれらに限定されることがないことはいうまでもない。

#### 実施例 1～12

下記の製造方法 A～C に示す方法により表 1-1 及び表 1-2 に示す各種トコフェロール アミノアルキルカルボン酸エステル又はそのハロゲン化水素酸塩を製造した。

#### 製造方法 A

アミノアルキルカルボン酸 0.1 モル量の水—ジオキサン (1:1, v/v) 100 ml に溶解し、トリエ

テルアミンを 30 ml 加え、ジ-tert-ブチルジカルボネート 26 g を徐々に加え 30 分間室温で攪拌する。減圧下ジオキサンを留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液 (0.5M) 50 ml を加え酢酸エチル 100 ml で洗う。酢酸エチル層を 50 ml の炭酸水素ナトリウム液で洗い、水層を合わせ氷冷下でクエン酸水溶液 (0.5M) を加えて酸性 (pH3) とし、塩化ナトリウムを飽和させた後酢酸エチル 100 ml で 3 回抽出する。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで脱水後減圧下溶媒を留去し、油状残渣を iso-プロピルエーテルあるいは冷却によって結晶化させて、BOC-アミノアルキルカルボン酸の白色結晶を得る。収率は 97～98% であった。

トコフェロール 20 mmol、BOC-アミノアルキルカルボン酸 20 mmol、DCC 4.13 g (20 mmol) を無水ピリジン 100 ml に加え室温で 24 時間攪拌する。溶媒を 50℃ 減圧下留去し、残渣に iso-プロピルエーテルを加え可溶分画を抽出する (100 ml × 2 回)。抽出液を濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、iso-プロピルエ

ーテル:  $n$ -ヘキサン、1:4 (v/v) で分離精製し、油状のトコフェロール BOC-アミノアルキルカルボン酸エステルを得る。

トコフェロール BOC-アミノアルキルカルボン酸エステルを少量のアセトンに溶解し、塩酸ジオキサン(2.9~4.2 N)を塩酸量がエステルの20倍モル量に相当する量加え30分間攪拌後減圧下溶媒を留去する。残渣をアセトン-メタノール系で再結晶して、トコフェロール アミノアルキルカルボン酸エステルの塩酸塩を得る。

#### 製造方法 B

トコフェロール アミノアルキルカルボン酸エステルを少量のメタノールまたはアセトンに溶解し、エステルの約10倍モル量の塩酸を含む塩酸-メタノール液または塩酸-ジオキサン液を加え溶媒を減圧下留去して残渣をアセトン-メタノール系で再結晶して、トコフェロール アミノアルキルカルボン酸エステルの塩酸塩を得る。

#### 製造方法 C

トコフェロール アミノアルキルカルボン酸エステルの塩酸塩 5 mmol を水 200 ml に加え、炭酸水素ナトリウムを加え pH 7 とする。酢酸エチル 100 ml で 3 回抽出し、無水硫酸ナトリウムを加え脱水後減圧下溶媒を留去し、油状のトコフェロール アミノアルキルカルボン酸を得る。

表 1 - 1

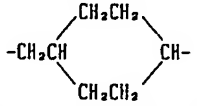
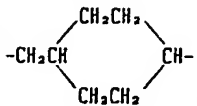
実施例	化 合 物 名	R'	X	塩	形 状	融 点 (℃)	製造法
1	dl- $\alpha$ -トコフェロール アミノ酢酸エステル 塩酸塩	H	-CH <sub>2</sub> -	HCl	白色結晶	150~151	A, B
2	dl- $\alpha$ -トコフェロール N-メチルアミノ酢酸エステル 塩酸塩	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	HCl	白色結晶	170~173	A, B
3	dl- $\alpha$ -トコフェロール アミノプロピオン酸エステル 塩酸塩	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	HCl	白色結晶	173~175	A, B
4	dl- $\alpha$ -トコフェロール $\gamma$ -アミノ酪酸エステル 塩酸塩	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	HCl	白色結晶	127~132	A, B
5	d- $\alpha$ -トコフェロール $\gamma$ -アミノ酪酸エステル 臭素酸塩	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	HBr	白色結晶	143~144	A, B
6	dl- $\alpha$ -トコフェロール $\epsilon$ -アミノカプロン酸エステル 塩酸塩	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	HCl	白色結晶	147~149	A, B
7	dl- $\alpha$ -トコフェロール トラネキサム酸エステル 塩酸塩	H		HCl	白色結晶	204~205	A, B

表 1 - 2

実施例	化 合 物 名	R'	X	形 状	質量分析 (FD-MS)	製造法
8	<i>dl</i> - $\alpha$ -トコフェロール N-メチルアミノ酪酸エステル	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	油 状	501(M <sup>+</sup> )	C
9	<i>dl</i> - $\alpha$ -トコフェロール $\gamma$ -アミノ酪酸エステル	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	油 状	515(M <sup>+</sup> )	C
10	<i>d</i> - $\alpha$ -トコフェロール $\gamma$ -アミノ酪酸エステル	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	油 状	515(M <sup>+</sup> )	C
11	<i>dl</i> - $\alpha$ -トコフェロール $\epsilon$ -アミノカプロン酸エステル	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	油 状	543(M <sup>+</sup> )	C
12	<i>dl</i> - $\alpha$ -トコフェロール トラネキサム酸エステル	H		油 状	569(M <sup>+</sup> )	C